



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer:

**0 379 753  
A1**

12

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 89250020.8

51 Int. Cl.5: A61K 31/70, A61K 9/20

22 Anmeldetag: 28.08.89

30 Priorität: 26.01.89 US 302403

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
01.08.90 Patentblatt 90/31

54 Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71 Anmelder: Speck, Ulrich, Dr.  
Benediktinerstrasse 50  
D-1000 Berlin 28(DE)

72 Erfinder: Speck, Ulrich, Dr.  
Benediktinerstrasse 50  
D-1000 Berlin 28(DE)

74 Vertreter: Wablat, Wolfgang, Dr.Dr.  
Potsdamer Chaussee 48  
D-1000 Berlin 38(DE)

51 N-Acetylglucosamin-Zubereitungen zur buccalen Anwendung.

57 Die Erfindung betrifft die buccale Anwendung von N-Acetylglucosamin zur Therapie degenerativer und entzündlicher Erkrankungen der Gelenke und des Binde- und Stützgewebes sowie verwandter Erkrankungen.

EP 0 379 753 A1

### N-Acetylglucosamin zur buccalen Anwendung

Die Gelenke des Menschen und der Wirbeltiere sind außerordentlich starken, wechselhaften und z.T. zivilisationsbedingt einseitigen Belastungen ausgesetzt. Sehr glatte Oberflächen der Knochen an den Gelenkflächen, die hervorragende Schmierfähigkeit der Synovialflüssigkeit, sowie elastische, jedoch mechanisch stark belastbare Knorpel und Bänder gewährleisten vor allem in der Jugend eine einwandfreie Funktion der Gelenke. Bereits im mittleren Lebensalter sind degenerative Prozesse an den am meisten belasteten Gelenken, den Knien und Hüften und der Wirbelsäule zu beobachten, die in vielen Fällen auch zu klinisch relevanten Beschwerden führen. Solche Veränderungen betreffen zunächst vor allem die Qualität der Synovialflüssigkeit und der Knorpel, in späteren Stadien sind Aufrauungen und Erosionen an den Knochen selbst zu beobachten. Schmerzen und Einschränkungen der Bewegungsfähigkeit bis hin zur vollständigen Versteifung der Gelenke können die Folge sein.

Der Prozeß der Gelenkschädigung kann durch viele äußere Einflüsse verstärkt werden: Tragen schwerer Lasten, ungünstige Körperhaltung, völliger Mangel an Bewegung, exzessiver Sport etc.. Weiterhin können falsche Ernährung, Stoffwechselkrankheiten, Infektionen, rheumatische Erkrankungen etc. zu einem raschen Fortschreiten degenerativer Gelenkerkrankungen beitragen oder diese in Gang bringen. In höherem Lebensalter bleibt kaum jemand von entsprechenden Beschwerden verschont.

Die Probleme bei der Behandlung degenerativer Gelenkveränderungen sind vielfältig: Der Beginn der Krankheit wird nicht erkannt. Beim Auftreten erster Beschwerden liegen oft schon kaum noch reversible Veränderungen vor. Die Ursachen variieren, der Mechanismus der Knorpeldegeneration und anderer pathologischer Prozesse sind meist nicht bekannt. Eine kausale Therapie ist selten möglich oder setzt zu spät ein.

Die Therapie der schmerzhaften, teils auch entzündlichen Zustände erfolgt häufig nur symptomatisch mit Hilfe von nichtsteroidalen Entzündungshemmern, wie beispielsweise Indomethacin oder sogar durch Einsatz von Kortikoiden. Beide Gruppen von Therapeutika verursachen gravierende Nebenwirkungen und sollten daher so wenig wie möglich eingesetzt werden. Darüber hinaus besteht bei der Anwendung der nichtsteroidalen Entzündungshemmer und bei den Kortikoiden die Gefahr einer weiteren Verschiebung des Stoffwechsels der Glycosaminoglycane (GAGs) in Richtung auf einen beschleunigten Abbau. Dem Vorteil der momentanen Linderung der Symptome der Erkrankung, wie

Schmerz und Unbeweglichkeit der Gelenke, steht daher neben anderen Risiken die Gefahr einer Beschleunigung der degenerativen Prozesse, welche die Krankheit verursachen, gegenüber.

Seit langem ist bekannt, daß demgegenüber Glycosaminoglycane oder auch die Vorstufe eines Bausteins der GAGs, das Glucosamin, eine ursächlich therapeutische Wirkung ausüben. Die Wirkung beruht einerseits auf einem Einbau der betreffenden Bausteine in die GAGs, andererseits in einer Stimulierung der Neusynthese von GAGs durch eine Erhöhung der Konzentration von Vorstufen ihrer Synthese. Damit besteht die Möglichkeit, die für die Erkrankung ursächlichen Stoffwechselprozesse günstig zu beeinflussen und damit zu einer Heilung oder zumindestens Verlangsamung der degenerativen Vorgänge, welche der Erkrankung zugrunde liegen, beizutragen.

Nun sind allerdings die für die zuletzt erwähnte ursächliche Therapie zur Verfügung stehenden Arzneistoffe ebenfalls noch nicht ideal.

Aus biologischem Material isolierte GAGs weisen den Nachteil komplexer Naturprodukte auf: sie sind nur schwer oder kaum eindeutig zu definieren; ihre parenterale Anwendung ist notwendig, um eine ausreichende Bioverfügbarkeit zu gewährleisten, andererseits aber bei der Langzeittherapie doch unerwünscht. Daneben besteht immer die Gefahr anaphylaktischer Reaktionen. Die begrenzte Löslichkeit und die hohe Viskosität konzentrierter Lösungen erschweren die Verabreichung in der wünschenswert hohen Dosierung.

Anstelle der natürlichen GAGs wurde mit gutem therapeutischen Erfolg auch Glucosaminsulfat oral, intramuskulär und intraartikulär verabreicht. Glucosaminsulfat hat den großen Vorteil, eine im Hinblick auf Identität, Reinheit und Stabilität eindeutig definierbare Verbindung zu sein. Glucosaminsulfat verursacht als niedermolekulare, natürliche Substanz keine Allergien und läßt in der notwendigen Dosierung kaum toxische Wirkungen erwarten. Andererseits weist auch Glucosaminsulfat wesentliche Nachteile auf, wie sie sich beispielsweise aus der Basisinformation Dona © 200-S der Firma Opfermann-Arzneimittel, 5060 Bergisch Gladbach 2, ablesen lassen:

Die orale Applikationsform ist offenbar sehr viel weniger wirksam als die intravenöse oder intramuskuläre Injektion. Es wird eine orale Wochendosis von 5250 mg empfohlen, wogegen parenteral nur 1200 mg notwendig sind. Das wirksamere Injektionspräparat ist in Lösung bei physiologischem pH-Wert nicht ausreichend stabil; es wird daher bei saurem pH-Wert zubereitet, gelagert und geliefert, und muß vor Gebrauch vom Arzt neutralisiert wer-

den. Zu diesem Zweck wird der Glucosaminsulfatlösung eine Pufferlösung zugesetzt. Glucosaminsulfatlösung und Puffer haben insgesamt bei der notwendigen hohen Dosierung und Konzentration einen gegenüber dem Blut so hohen osmotischen Druck, daß zusätzlich Lidocain als Lokalanästhetikum zugesetzt werden muß. Erst durch diesen Zusatz wird die Injektion in die Gelenke ausreichend schmerzarm.

Dem Nachteil der zu geringen Wirksamkeit oral verabreichter Glucosamins und der geringen chemischen Stabilität wurde versucht durch die Verwendung spezifischer Salze und Salzgemische entgegenzuwirken. So konnte die Wirksamkeit von Glucosamin durch den Einsatz von Gemischen des Sulfates und Hydrojodids etwas verbessert werden (Rovaki, 1968, US Patent 36 83 076). Senin et al., 1981 erzeugten spezielle Mischkristalle aus NaCl und Glucosaminsulfat, die besonders wenig hygroskopisch und ausreichend stabil sein sollen (DOS 32 15 844 A 1). Der Geschmack wird allerdings als sehr bitter angegeben.

Zur Überwindung der Stabilitätsprobleme mit den Glucosaminsalzen schlugen Rovaki et al. 1968 vor, beispielsweise N-Acetylglucosamin zu verwenden (US Patent 36 97 652, DE 17 92 346 C 3). Um die Wirksamkeit zu steigern, wurden

a) wässrige Lösungen zur Injektion bevorzugt und / oder

b) dem N-Acetylglucosamin die Salze  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und NaJ zugesetzt.

Meisner, 1985, empfahl sogar den Zusatz von 3 unterschiedlichen Stoffklassen, um eine ausreichende Wirkung von oral verabreichten Aminosukern einschließlich N-Acetylglucosamin zur Vorbeugung oder Behandlung degenerativ-entzündlicher Erkrankungen zu erzielen (US - Patent 46 47 453).

Es ist deutlich erkenntlich, daß trotz sehr hohen Bedarfes bisher keine optimalen Arzneimittel zur Behandlung degenerativer und / oder entzündlicher Gelenkerkrankungen bzw. der Erkrankungen anderer Binde- und Stützgewebe verfügbar sind.

Die Verwendung von Aminosukern zur Behandlung derartiger Erkrankungen bietet große Vorteile, weil sie im Gegensatz zu den Kortikoiden und gebräuchlichen nichtsteroidalen Entzündungshemmern ausschließlich aufbauende, die Synthese der Glycosamino glycane fördernde Wirkungen entfalten. Es handelt sich um eindeutig definierte, nicht antigen wirksame, ausgezeichnet verträgliche Substanzen. Bei Einsatz des N-Acetylglucosamins anstelle des Glucosamins gibt es kaum Stabilitätsprobleme bei der Langzeitlagerung.

Bisher liegt aber keiner der Aminosucker in einer ausreichend wirksamen Form vor, um als alleiniger Wirkstoff eines vom Patienten leicht selbst anzuwendenden Präparates eingesetzt zu werden.

Injektionsformen sind für die Dauertherapie unerwünscht, weil sie häufige und damit sehr teure Besuche beim Arzt notwendig machen. Darüber hinaus sind Injektionspräparate per se teuer und für den Patienten unangenehm.

Kombinationen mehrerer Wirkstoffe miteinander sind ebenfalls unerwünscht:

a) Die Stabilität jeder Einzelkomponente unter den Bedingungen der Langzeitlagerung ist schwierig zu gewährleisten.

b) Aus gutem Grund verhalten sich die Gesundheitsbehörden vieler Länder bei der Zulassung von Kombinationspräparaten sehr restriktiv. So wird der Nachweis verlangt, daß jeder einzelne Inhaltsstoff des Kombinationspräparates wirksam ist und häufig zusätzlich, daß die feste Kombination eines bestimmten Mengenverhältnisses der Einzelkomponenten spezifische Vorteile hat. Diese Belege sind für Kombinationen aus mehr als 2 Wirkstoffen kaum zu erbringen.

Von den Aminosukern hat N-Acetylglucosamin den Vorteil, stabil und zumindest nach parenteraler Gabe zweifelsfrei gegen degenerative Gelenkerkrankungen wirksam zu sein.

Es wurde nun gefunden, daß sich die Wirksamkeit von N-Acetylglucosamin auch nach oraler Gabe durch einen spezifischen Einnahmemodus steigern läßt: Im Gegensatz zu Glucosamin hat N-Acetylglucosamin einen überraschend guten, nicht zu starken rein süßen Geschmack. Trotz des relativ hohen Molekulargewichtes und des sehr hydrophilen Charakters des Moleküls kommt es bereits in der Mundhöhle zur Resorption eines Teils des Wirkstoffes. Dadurch wird der Abbau in der Darmmucosa und der Leber vor Erreichen des allgemeinen Kreislaufes vermieden. Im Ergebnis ist N-Acetylglucosamin bei oraler Einnahme besser bioverfügbar und wirksam, wenn es möglichst lange Zeit im Mund behalten wird und mit den Schleimhäuten in Kontakt bleibt. Dies kann auf sehr einfache Weise erreicht werden: Bereits bei Einnahme des N-Acetylglucosamins in Form von Pulver oder Granulat kann ein Teil in der Mundhöhle resorbiert werden, wenn nicht sofort mit Flüssigkeit nachgespült wird.

Sehr bequem ist die Einnahme als Lutschtablette mit fester Dosierung oder als Zusatz zu Materialien zum Kauen. Gute Wirksamkeit, angenehmer Geschmack, die Vermeidung aufwendiger und invasiver Injektionsformen und selbst des Schluckens großer Tabletten machen die neue Applikationsform zum idealen Mittel für die notwendige Langzeittherapie degenerativer Gelenkerkrankungen. Weitere Vorteile sind darin zu sehen, daß N-Acetylglucosamin sehr gut verträglich ist und der Abbau dieses Naturstoffes im Stoffwechsel auch unter ungünstigen Voraussetzungen bei alten Patienten keine Probleme bereitet.

N-Acetylglucosamin zur buccalen Verabreichung kann in einer Tagesdosis von 50 mg bis 1000 mg eingesetzt werden. Höhere Dosierungen sind wegen der sehr guten Verträglichkeit möglich, bevorzugt sind 200 mg - 600mg / Tag.

Die Einzeldosis kann bei mehrfacher Einnahme pro Tag 10 mg bis 500 mg N-Acetylglucosamin enthalten, bevorzugt sind mg bis 250 mg.

Geeignet sind alle Zubereitungsformen, die den Wirkstoff bereits im Mund freisetzen, den angenehmen Geschmack des N-Acetylglucosamins nicht verschlechtern, und keine Zusatzstoffe enthalten, die entweder physiologisch unverträglich oder in der Konsistenz unangenehm sind. Bevorzugt sind Zubereitungen, die den Wirkstoff beim Lutschen oder Kauen langsam freisetzen und sich selbst gleichzeitig auflösen.

Dieses Ziel kann entweder durch geeignete Zubereitung des N-Acetylglucosamin selbst oder durch Zusatz üblicher pharmazeutischer Hilfsstoffe erreicht werden. Geeignete Hilfsstoffe sind z. B. Zucker und verwandte Stoffe (Saccharose, Lactose, Glucose, Mannit, Sorbit, Fruktose etc.), Quellstoffe (Agar, Gummiarabicum, Guar, Gelatine etc.), Stärke, Dextrane, Dextrine, Geschmacks- und Aromastoffe (Zitronensäure, Weinsäure, Ascorbinsäure, Pfefferminzöl etc.), Puffer-Salze, Lösungsvermittler.

Als Formen eignen sich Pulver, Granulate und bevorzugt Tabletten oder alle Formen zum Lutschen und Kauen.

#### Beispiele:

##### 1. Lutschtabletten

2500 g N-Acetylglucosamin werden mit 1000 g Lactose und 15 g Magnesiumstearat homogen vermischt, granuliert und unter hohem Druck zu Tabletten verpreßt. Einzelgewicht einer Tablette 351,5 mg  
Gehalt an N-Acetylglucosamin je Tablette : 250 mg  
Einnahme vor den Mahlzeiten eine Tablette langsam im Munde zergehen lassen.

##### 2. Lutschtabletten

2500 g N-Acetylglucosamin werden mit 250 g Zitronensäure und 100 g Polyvinylpyrrolidon homogen vermischt, mit 80%igem Aethanol wenig angefeuchtet, zu Tabletten verpreßt und bei ca. 40° C im Luftstrom getrocknet. Einzelgewicht je Tablette ca. 117,5 mg  
Gehalt an N-Acetylglucosamin je Tablette: 100 mg  
Einnahme von 1-3 Tabletten morgens und abends, Tabletten nacheinander einnehmen, langsam im

Munde zergehen lassen.

##### 3. Granulat

2500 g N-Acetylglucosamin werden mit 100 g Ascorbinsäure zur Geschmacksverbesserung, 100 g Polyvinylpyrrolidon und 1000 g Maisstärke homogen vermischt, mit 80%igem Aethanol zu einem Brei verrührt granuliert und durch ein Sieb mit 0,5 - 1 mm Maschenweite gesiebt.

Ca. 150 mg des Granulates enthaltend ca. 100 mg N-Acetylglucosamin werden mit einem Meßbecher auf einen Löffel gegeben und jeweils einige Zeit vor den Mahlzeiten langsam im Mund aufgelöst. Es wird nicht mit Flüssigkeit nachgespült.

#### Figurenbeschreibung:

Fig. 1 vergleicht graphisch die Plasmaspiegel bei Hamstern im Anschluß an intragastrale (perorale) und buccale Verabfolgung von 2 ml einer wässrigen Lösung von 20 mg N-Acetylglucosamin.

Fig. 2 vergleicht graphisch die Plasmaspiegel bei Hamstern im Anschluß an intragastrale (perorale) und buccale Verabfolgung von 2 ml einer wässrigen Lösung von 200 mg N-Acetylglucosamin.

#### Ansprüche

1. Buccale Anwendung von N-Acetylglucosamin zur Therapie degenerativer und entzündlicher Erkrankungen der Gelenke und des Binde- und Stützgewebes sowie verwandter Erkrankungen.

2. Verwendung von N-Acetylglucosamin nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß N-Acetylglucosamin in fester Form als Pulver, Granulat, Tabletten, elastische oder plastische Kaumaterialien eingesetzt wird, die längere Zeit in der Mundhöhle verbleiben.

3. Verwendung von N-Acetylglucosamin nach mindestens einem der Ansprüche 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß N-Acetylglucosamin unter Zusatz unbedenklicher und üblicher Geschmacksstoffe, Aromastoffe, pharmazeutischer Träger- und Hilfsstoffe zur Stabilisierung, Formgebung und Steuerung der Freigabe eingesetzt wird.

4. Verwendung von N-Acetylglucosamin zur Herstellung eines buccal anzuwendenden Arzneimittels für die Therapie degenerativer Erkrankungen der Gelenke und des Binde- und Stützgewebes sowie verwandter Erkrankungen.

5. Verwendung von N-Acetylglucosamin zur Herstellung eines Arzneimittels nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß N-Acetylglucosa-

min in fester, halbfester oder flüssiger Form zusammen mit pharmazeutisch unbedenklichen Lösungs-, Trager- und / oder Hilfsstoffen eingesetzt wird.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

5

FIG. 1

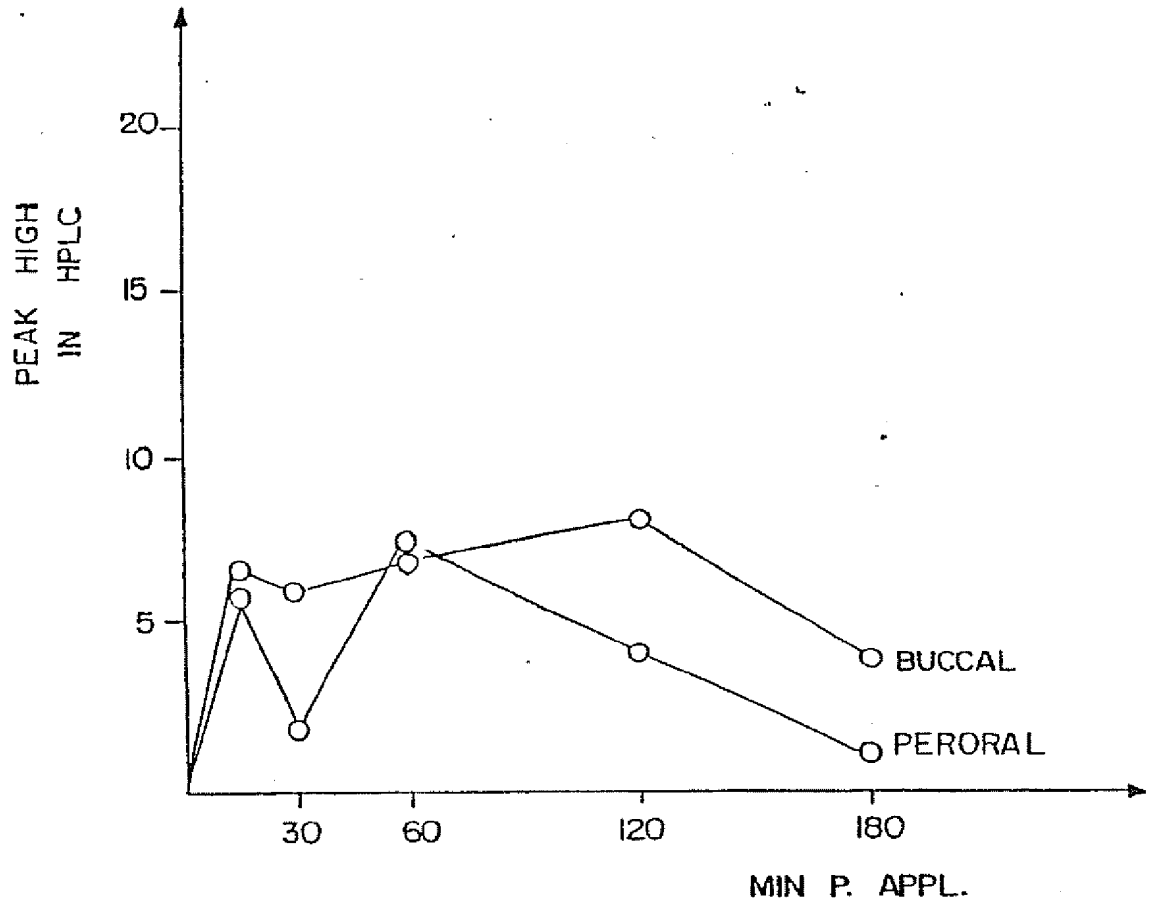
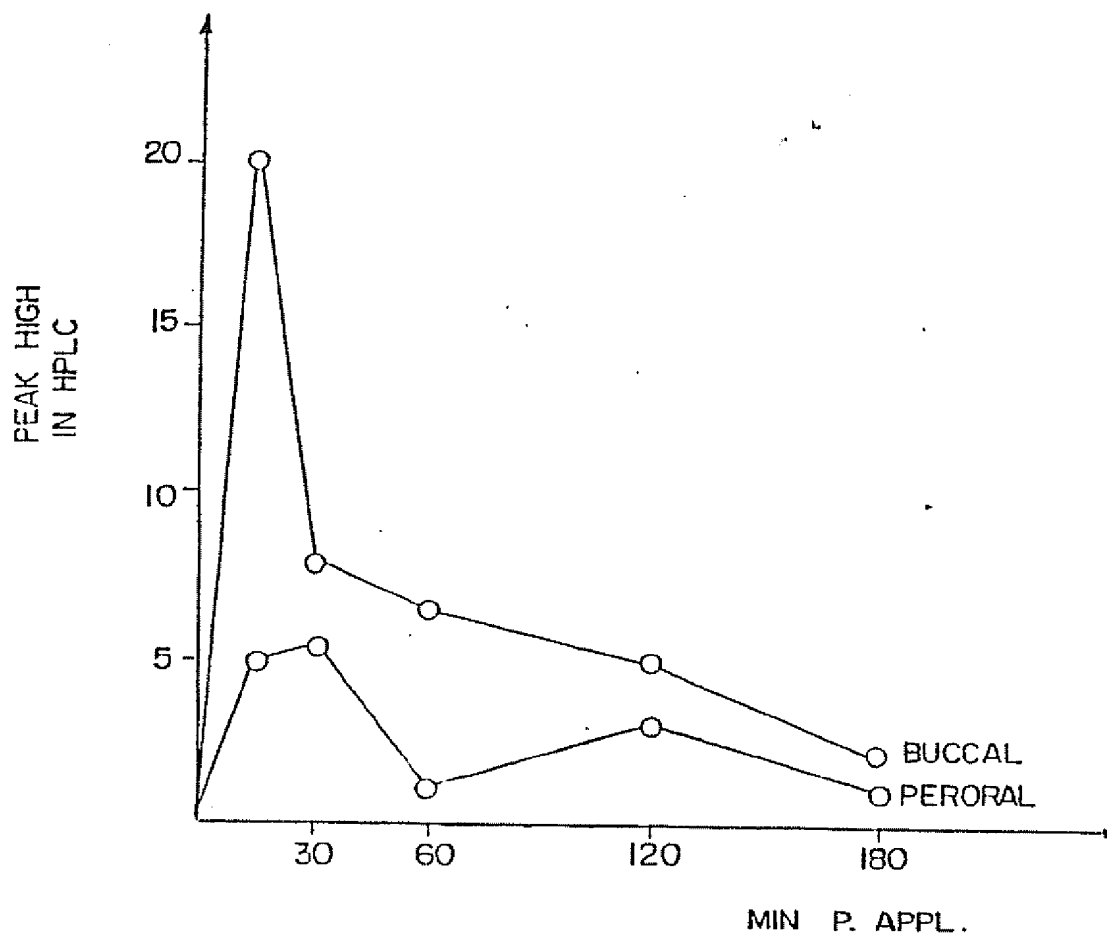


FIG. 2





EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
A	DE-A-3 602 670 (U. SPECK) * Ansprüche; Seite 3, Zeilen 30-35 * ---	1-5	A 61 K 31/70 A 61 K 9/20
D,A	FR-A-2 016 182 (ROTTA) * Ansprüche 1-4; Seite 4, Beispiel 3; Seite 6, Beispiele 7,8 * ---	1-5	
D,A	EP-A-0 178 602 (PERITAIN) * Anspruch 1; Seite 10, Zeilen 25-30 * -----	1-5	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
			A 61 K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 27-10-1989	Prüfer SCARPONI U.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ----- & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPF FORM 1503 03.82 (P0403)